

# بررسی اثر میزوپروستول واژینال بر طول مدت زایمان در پارگی زودرس و قبل از ترم کیسه آب

\*دکتر لادن حقیقی I

دکتر مژگان رحمانیان II

## چکیده

زمینه و هدف: پارگی زودرس کیسه آب یکی از مسایل شایع مامایی است و القای موفق زایمان خصوصاً در مواردی که Bishop score پایین است، عامل مهمی در کاهش بروز عوارض مادری و جنینی می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر میزوپروستول واژینال بر طول مدت زایمان در موارد پارگی زودرس و قبل از ترم کیسه آب و Bishop score پایین است. روش بررسی: در این بررسی که به صورت کارآزمایی بالینی با تخصیص تصادفی انجام شد، ۱۰۸ خانم باردار با تشخیص پارگی زودرس کیسه آب در سن بارداری ۳۷-۲۹ هفته و با Bishop score  $\leq 4$  که اندیکاسیون ختم بارداری داشتند، در دو گروه مساوی تحت القای زایمان با ۲۵ میکروگرم میزوپروستول واژینال و متعاقباً اکسی‌توسین (مورد) یا اکسی‌توسین به تنهایی (شاهد) قرار گرفته و از نظر طول مدت زایمان، نحوه زایمان، و عوارض جانبی مقایسه گردیدند. یافته‌ها: براساس نتایج حاصل از این بررسی، فاصله زمانی بین القاء دردهای زایمانی تا زایمان در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود ( $50.7 \pm 24.8/0.1$  دقیقه در مقابل  $59.6 \pm 26.3/3.8$  دقیقه) ( $p=0.005$ ). علیرغم تشابه میزان کلی سزارین در دو گروه، میزان سزارین به علت عدم پاسخ به القای زایمان در گروه مورد کمتر از شاهد بود (۹٪ در مقابل ۱۹٪) ( $p=0.004$ ). دو گروه از نظر وزن هنگام تولد و آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان تفاوتی نداشتند. تاکی‌سیستول در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد. عوارض میزوپروستول شامل دو مورد (۳٪) سردرد (که به مسکن پاسخ داد) و ۳ مورد (۵٪) تهوع (که نیاز به درمان خاصی نداشت) بود. نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این بررسی، به نظر می‌رسد که از میزوپروستول واژینال می‌توان جهت کاهش طول مدت Labor در موارد پارگی‌های زودرس و قبل از ترم کیسه آب با Bishop score پایین به عنوان روشی موثر، ایمن و اقتصادی استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: ۱- میزوپروستول ۲- پارگی زودرس کیسه آب ۳- القای زایمان

تاریخ دریافت: ۸۳/۸/۲۰، تاریخ پذیرش: ۸۴/۲/۲۵

## مقدمه

پارگی زودرس مامبران (Premature rupture of membrane) به مواردی اطلاق می‌گردد که پارگی پرده آمنیون قبل از شروع انقباضات رحمی رخ دهد. میزان بروز این مسئله حدود ۱۸-۳ درصد و به طور متوسط ۱۰ درصد است.<sup>(۱)</sup> به مواردی که پارگی قبل از ترم رخ دهد، پارگی زودرس و قبل از ترم مامبران

(I) دانشیار بیماری‌های زنان و زایمان، بیمارستان شهید اکبرآبادی، خیابان مولوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران. (\*مؤلف مسئول)

(II) متخصص بیماری‌های زنان و زایمان

می‌رود. براساس برخی مطالعات، میزوپروستول نیز در آماده‌سازی سرویکس و القای زایمان موثر می‌باشد<sup>(۴)</sup> و انواع واژینال آن از نظر اثربخشی، معادل یا برتر از ژل پروستاگلاندین E2 اینتراسرویکال هستند.<sup>(۳، ۵-۹)</sup> همچنین میزوپروستول دارویی ارزان قیمت است [هر قرص ۱۰۰ میکروگرمی کمتر از یک دلار است در حالی که قیمت ۰/۵ میلی‌گرم ژل دینوپروستون (PGE2) ۷۵ دلار می‌باشد]، در دمای اتاق پایدار می‌باشد و به آسانی از طریق خوراکی، زیرزبانی، رکتال یا واژینال قابل استفاده است.<sup>(۱۰)</sup>

با توجه به این که تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با تاثیر میزوپروستول در القای زایمان در موارد PPRM انجام نگرفته است و همچنین در مطالعات توصیه به تحقیقات بیشتر در مورد کارایی، میزان مطلوب، راه تجویز و کینتیک دارو شده<sup>(۳)</sup>، بر آن شدیم تا مطالعه‌ای جهت بررسی تاثیر میزوپروستول واژینال بر طول مدت زایمان در خانم‌های PPRM با سرویکس نامطلوب که شواهدی از لیبر خودبه‌خودی ندارند، به عمل آوریم.

### روش بررسی

در این تحقیق که به صورت Randomized (RCT) controlled trial انجام شد، ۱۰۸ خانم باردار با تشخیص پارگی کیسه آب (براساس خروج مایع آمنیوتیک از سرویکس به داخل واژن، انجام تست فرن روی مایعی که از واژن برداشت و روی لام قرار داده شده، سونوگرافی و شرح حال بیمار) مورد بررسی قرار گرفتند.

حجم نمونه براساس فرمول  $\frac{N^2p(1-p)}{Nd2+t2p(1-p)}$  تعیین شد. روش انتخاب بیماران به صورت غیراحتمالی و مستمر بود. شرایط ورود به مطالعه عبارت بودند از پاریتی  $\geq 2$ ، سن بارداری ۲۹-۳۷ هفته، حاملگی یک قلو، پرناتاسیون سفالیک، Bishop Score  $\leq 4$ ، وجود اندیکاسیون ختم بارداری به طریق واژینال. معیارهای حذف نمونه عبارت بودند از: وجود هر گونه اختلالات ضربان قلب جنین، سابقه سزارین یا وجود هر گونه اسکار رحمی، وجود موارد منع زایمان واژینال نظیر پلاستناپرویا، وجود موارد منع استفاده

(Preterm PROM=PPROM) اطلاق می‌شود که ۱/۴ کل PROM ها را تشکیل می‌دهد.<sup>(۱۱)</sup> PROM و خصوصاً PPRM با عوارض مهم مادری همراه است. هر چند عفونت سیستمیک مادر شایع نیست اما کوریوآمنیونیت تحت بالینی، در ۳۰ درصد موارد و آندومیومتريت در ۱۰ درصد موارد دیده می‌شود.<sup>(۱۲)</sup> همچنین میزان مرگ و میر نوزادی در موارد کوریوآمنیونیت ۴ برابر و میزان بروز دیسترس تنفسی، سپسیس نوزادی و خون‌ریزی داخل مغزی ۳ برابر افزایش می‌یابد.<sup>(۱۳)</sup> به منظور پیش‌گیری از عوارض فوق، در شرایط مشخص باید القای زایمان انجام شود که این روش در موارد نامطلوب بودن سرویکس، با ریسک بالای شکست و در نهایت سزارین همراه خواهد بود. براساس مطالعات انجام شده، ریسک سزارین در موارد PROM حدود ۴۰ درصد است.<sup>(۱۴)</sup>

براساس سیستم امتیازبندی Bishop (روش کمی جهت ارزیابی آماده بودن سرویکس جهت القا)، سرویکس سه حالت می‌تواند داشته باشد: ۱= غیرآماده ( $Bs < 5$ )، ۲= با آمادگی متوسط ( $Bs = 5-8$ ) و ۳= آماده ( $Bs > 8$ ). هر چه Bs کمتر باشد، احتمال القای موفق زایمان کمتر است.<sup>(۱۵)</sup> به همین دلیل درباره تکنیک‌های آماده‌سازی سرویکس پیش از تحریک انقباضات رحم، تحقیقات فراوانی انجام شده است. اکسی‌توسین و پروستاگلاندین‌ها رایج‌ترین مواد جهت القای زایمان هستند. گرچه انفوزیون اکسی‌توسین به عنوان یک روش ایمن و موثر در القای زایمان پذیرفته شده است ولی موفقیت این روش وابسته به وضعیت سرویکس در شروع القا دارد، لذا آماده‌سازی سرویکس (Ripening) قبل از القا در زنانی که Bs پایینی دارند، حایز اهمیت فراوانی است. استفاده از مقادیر کم پروستاگلاندین E2، شانس القای موفق زایمان را افزایش و میزان وقوع زایمان طول کشیده و مقدار کل و حداکثر میزان مصرفی اکسی‌توسین را کاهش می‌دهد و حدود نیمی از زنان درمان شده ظرف ۲۴ ساعت وارد زایمان شده و وضع حمل خواهند کرد.<sup>(۱۶)</sup> میزوپروستول (Cytotec) یک آنالوگ سنتتیک پروستاگلاندین E1 است که برای پیش‌گیری از اولسره‌های پپتیک ناشی از NSAID به کار

از پروستاگلاندین (گلوکوم، آسم، بیماری Sickle cell)، تخمین وزن نوزاد  $< 4000$  گرم، وجود لیبر فعال یعنی حداقل ۳ انقباض با نیروی کافی و مدت حداقل ۴۰ ثانیه در طی ۱۰ دقیقه. در این بررسی معاینه سرویکس و تعیین Bishop score (Bs) اولیه توسط یک نفر و معاینات بعدی بیماران توسط فرد دیگری انجام شد تا از جهت گیری احتمالی پیش گیری شود. در هنگام انجام معاینه، از ژل لوبریکانت استفاده نشد. بیماران در طی القای زایمان، NPO بوده و سرم رینگر به میزان  $120 \text{ CC/h}$  دریافت می کردند.

جهت انجام مطالعه، قرص های ۲۰۰ میکروگرمی میزوپروستول (Cytotec ساخت کارخانه Searle) که ۲۰۰ میلی گرم وزن داشتند به ۸ قسمت مساوی ۲۵ میلی گرمی تقسیم شدند. توزین قطعات به وسیله یک داروساز و توسط ترازوی الکترونیکی دقیقی انجام گرفت، قطعاتی که وزنی کمتر از  $22/5$  میلی گرم یا بیش از  $27/5$  میلی گرم داشتند مورد استفاده قرار نگرفتند. بیماران پس از ورود به مطالعه به طور تصادفی به دو گروه ۵۴ نفری تقسیم شده (اولین نفر براساس قرعه کشی با پاکت و بقیه به صورت یک در میان) و فرم اطلاعاتی برای هر یک تهیه گردید که شامل اطلاعات مربوط به سن مادر، سن بارداری، تعداد بارداری ها و زایمان، Bs زمان مراجعه، فاصله زمانی بین PPROM تا القا و القا تا زایمان، نحوه زایمان، آپگار دقیقه اول و پنجم، وزن نوزادان و عوارض میزوپروستول بود. در گروه شاهد، اکسی توسین به میزان  $2 \text{ mu/min}$  شروع و هر ۱۵ دقیقه  $2 \text{ mu/min}$  به آن افزوده می شد تا هنگامی که انقباضات مطلوب (حداقل ۳ انقباض با مدت بیشتر یا مساوی ۴۰ ثانیه و با قدرت مناسب در طی ۱۰ دقیقه) ایجاد شود یا میزان

انفوزیون به  $40 \text{ mu/min}$  برسد. در گروه مورد ابتدا ۲۵ میکروگرم میزوپروستول در فورنیکس خلفی واژن قرار داده می شد و بیمار به مدت ۳۰ دقیقه در بستر می ماند.

پس از ۳ ساعت در صورت عدم وجود انقباضات مطلوب، اکسی توسین شبیه گروه شاهد تجویز می شد. در طی مطالعه، در هر دو گروه مانیتورینگ دقیق و مداوم ضربان قلب جنین و انقباضات رحمی انجام می شد و الگوهای غیرطبیعی ضربان قلب جنین شامل برادی کاردی ( $\text{FHR} < 100 \text{ bpm}$ ) یا Variable deceleration یا late deceleration به عنوان زجر جنین تلقی می شد و در صورت عدم پاسخ به قطع اکسی توسین، تغییر وضعیت بیمار و دادن اکسیژن، بیمار تحت سزارین قرار می گرفت. عدم پاسخ به القاء به مواردی اطلاق می شد که Bishop score علی رغم ۶ ساعت انقباضات مطلوب، به میزان  $> 4$  تغییر می یافت. بیماران از نظر فاصله زمانی بین شروع القا تا زایمان، نحوه زایمان، آپگار دقیقه اول و پنجم و وزن نوزادان بررسی و مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS صورت گرفت.

#### یافته ها

براساس نتایج به دست آمده در این بررسی، میانگین سن مادر در گروه های مورد و شاهد به ترتیب  $24/4 \pm 5/1$  و  $25/6 \pm 4/83$  سال بود. همچنین میانگین سن بارداری در گروه های مورد و شاهد به ترتیب  $33/5 \pm 6/5$  و  $32/14 \pm 3/17$  هفته بود. براساس آزمون t دو گروه از نظر سن مادر و سن بارداری مشابه بودند. گروه های مورد مطالعه از نظر پاریتی مشابه بودند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی نمونه های مورد پژوهش برحسب پاریتی در دو گروه

پاریتی	گروه	مورد		شاهد		جمع
		درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
۰	۳۰	۵۵/۵	۳۲	۵۹/۲	۶۲	۵۷/۴
۱	۱۳	۲۴/۱	۱۰	۱۸/۵	۲۳	۲۱/۳
۲	۱۱	۲۰/۴	۱۲	۲۲/۲	۲۳	۲۱/۳
جمع	۵۴	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۱۰۸	۱۰۰

شاهد با تشخیص زجر جنین تحت سزارین قرار گرفتند که براساس آزمون t دو گروه از نظر میزان بروز زجر جنین تفاوت معنی‌داری نداشتند.

۵ نفر (۱۱٪) از گروه مورد در مقابل ۱۰ نفر (۱۸/۵٪) از گروه شاهد با تشخیص عدم پاسخ به القا تحت سزارین قرار گرفتند. براساس آزمون t دو گروه از نظر میزان سزارین به علت عدم پاسخ به القا تفاوت معنی‌داری داشتند ( $p=0/004$ ). میانگین وزن و آپگار دقایق اول و پنجم نوزادان در گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۲ مشاهده می‌شود. براساس آزمون t، دو گروه از نظر وزن هنگام تولد و آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان مشابه بودند.

عوارض مشاهده شده در گروه میزوپروستول شامل دو مورد (۳/۷٪) سردرد (که به مسکن پاسخ داد) و ۳ مورد (۵/۵٪) تهوع (که نیاز به درمان خاصی نداشت) بود.

جدول شماره ۲- وزن و آپگار دقیقه اول و پنجم نوزادان در

گروه‌های مورد مطالعه

مورد	شاهد
میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار
وزن (گرم)	۲۰۹۸ $\pm$ ۴۳۲/۶۴
آپگار دقیقه اول	۷/۲۲ $\pm$ ۱/۲۹
آپگار دقیقه پنجم	۸/۱ $\pm$ ۰/۸۵

## بحث

هر چند در مورد اثربخشی میزوپروستول جهت آماده‌سازی سرویکس و القای زایمان بررسی‌های متعددی انجام شده ولی این بررسی‌ها در بیماران PROM محدود بوده و کلیه آن‌ها نیز در بارداری‌های ترم انجام شده است.<sup>(۴، ۱۱، ۱۲)</sup> به نظر می‌رسد مطالعه حاضر اولین بررسی در مورد اثر میزوپروستول در القای لیبر در خانم‌های PPRM باشد. در این مطالعه میزوپروستول به صورت اینتراواژینال استفاده شد تا غلظت دارو در عضو هدف یعنی سرویکس حداکثر بوده و از اثرات سیستمیک غیرقابل کنترل دارو پیشگیری شود و در ضمن در صورت بروز هیپراستیمولاسیون احتمالی، امکان خروج مقادیر باقیمانده

Bishop score هنگام ورود به مطالعه در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب  $1/003 \pm 1/96$  و  $0/9 \pm 2/25$  و فاصله زمانی بین ROM تا شروع القا در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب  $306/47 \pm 660/65$  و  $682/49 \pm 243/1$  دقیقه بود. براساس آزمون t دو گروه از نظر Bishop score هنگام ورود به مطالعه و فاصله زمانی بین ROM تا شروع القا اختلاف معنی‌داری نداشتند.

فاصله زمانی بین ROM تا زایمان در گروه مورد  $1220/72 \pm 725/42$  دقیقه و در گروه شاهد  $1301/21 \pm 846/15$  دقیقه بود. براساس آزمون t دو گروه فوق از نظر فاصله زمانی ROM تا زایمان اختلاف معنی‌داری داشتند ( $p=0/001$ ,  $\beta=0/18$ ,  $\text{power}=0/82$ ).

فاصله زمانی بین القا تا زایمان در گروه مورد  $507/68 \pm 248/01$  دقیقه و در گروه شاهد  $596/66 \pm 246/38$  دقیقه بود. براساس آزمون t دو گروه فوق از نظر فاصله زمانی بین القا تا زایمان اختلاف معنی‌دار داشتند ( $p=0/005$ ,  $\beta=0/2$ ,  $\text{power}=0/80$ ).

در هیچ یک از گروه‌ها در طی مطالعه دفع مکنیوم یا تاکی‌سیستول مشاهده نشد. ۴۵ نفر (۸۴٪) از گروه مورد در مقابل ۴۱ نفر (۷۶٪) از گروه شاهد زایمان واژینال داشتند. براساس آزمون t دو گروه فوق از نظر میزان زایمان واژینال تفاوت معنی‌داری نداشتند.

در ۱۱ نفر (۲۱٪) از گروه مورد فقط با تجویز میزوپروستول و بدون نیاز به اکسی‌توسین انقباضات مطلوب شروع و در کلیه موارد به زایمان واژینال منتهی شد. مدت زمان بین تجویز میزوپروستول تا زایمان  $347/12 \pm 105/8$  دقیقه بود.

میانگین آپگار دقیقه اول و پنجم در نوزادان حاصل از این زایمان‌ها به ترتیب  $7/01 \pm 1/04$  و  $8/21 \pm 0/78$  بود.

۹ نفر (۲۰/۹٪) از گروه مورد در مقابل ۱۳ نفر (۲۴٪) از گروه شاهد با تشخیص عدم پاسخ به القا یا زجر جنین تحت سزارین قرار گرفتند. براساس آزمون t دو گروه از نظر تعداد کلی سزارین مشابه بودند.

۴ نفر (۹٪) از گروه مورد در مقابل ۳ نفر (۵٪) از گروه

دارو از واژن، میسر باشد. در مورد دوزاژ ایده آل میزوپروستول و ژینال اتفاق نظر وجود ندارد ولی براساس مطالعات انجام شده، استفاده از رژیم با دوز ۵۰ میکروگرمی با افزایش میزان موفقیت در القا، کاهش طول مدت زایمان و ریسک بالاتر تاکی سیستول نسبت به رژیم با دوز ۲۵ میکروگرمی همراه بوده است ولی در هر دو رژیم پیامدهای جنینی - نوزادی مشابه خواهد بود.<sup>(۴)</sup>

از آن جا که غلظت پلاسمایی میزوپروستول و ژینال حداقل به مدت ۴ ساعت ثابت است، فواصل مصرف دارو(در صورت لزوم) حداقل باید حدود ۴ ساعت باشد<sup>(۴)</sup>، در غیر این صورت امکان بروز هیپرستیمولاسیون وجود دارد.<sup>(۱۳)</sup> در بررسی حاضر دو گروه مورد مطالعه از نظر سن مادر، سن بارداری، پاریتی، Bishop score هنگام ورود به مطالعه، و فاصله زمانی بین ROM تا القا مشابه بودند، در حالی که فاصله زمانی بین شروع القا، تا زایمان در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کمتر بود( $50.7/68 \pm 24.8$  دقیقه در مقابل  $96/66 \pm 24.6/38$  دقیقه)( $p=0.005$ ). در مطالعه Ozden و همکاران<sup>(۴)</sup> که در آن درمان انتظاری با میزوپروستول و ژینال با دوز ۵۰ میکروگرمی در بیماران ترم با PROM مقایسه شد نیز فاصله زمانی بین شروع القا تا زایمان در گروه میزوپروستول به صورت معنی داری کوتاه تر بوده است، در حالی که در مطالعه Wing و همکاران<sup>(۱۱)</sup> که تجویز اکسی توسین با میزوپروستول و ژینال با دوز ۲۵ میکروگرمی در بیماران ترم با PROM مورد مقایسه قرار گرفته است، فاصله زمانی بین شروع القا تا زایمان در دو گروه اختلاف معنی دار آماری نداشته است. در مطالعه Sanches و همکاران<sup>(۱۲)</sup> نیز که تجویز اکسی توسین با میزوپروستول با دوز ۵۰ میکروگرمی در بیماران ترم با PROM مقایسه شده، فاصله زمانی بین القا تا زایمان در گروه مصرف کننده میزوپروستول به طور معنی داری کوتاه تر بوده است. فاصله بین PPRM تا زایمان براساس مطالعه حاضر  $1220/72 \pm 725/42$  دقیقه بوده که با مطالعه ozden<sup>(۱۱)</sup>  $1162/2 \pm 432$  دقیقه) مشابه است.

از نقطه نظر نحوه زایمان، در مطالعه حاضر میزان زایمان

وژینال در گروه میزوپروستول ۸۴ درصد بود که با مطالعات مشابه<sup>(۴، ۱۱)</sup> همخوانی دارد. در مطالعه حاضر گرچه دو گروه از نظر تعداد کلی موارد سزارین مشابه بودند ولی موارد سزارین با تشخیص عدم پاسخ به القا در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود که یافته فوق با مطالعه Wing<sup>(۱۱)</sup> همخوانی دارد. در مطالعه حاضر در هیچ یک از گروه ها تاکی سیستول مشاهده نشد. شیوع این عارضه در مطالعه Wing<sup>(۱۱)</sup> که میزوپروستول با دوز ۲۵ میکروگرمی استفاده شده، ۶ درصد و در مطالعات Sanches و Ozden<sup>(۴، ۱۲)</sup> به ترتیب ۲۸/۶ درصد و ۲۵/۸ درصد بوده که احتمالاً علت این اختلاف، دوز ۵۰ میکروگرمی میزوپروستول در دو مطالعه اخیر بوده است و علت فقدان بروز تاکی سیستول در مطالعه ما نسبت به مطالعه Wing<sup>(۱۱)</sup> سن بارداری پایین تر علی رغم دوزاژ مصرفی یکسان میزوپروستول بوده است. ۱۱ نفر(۲۱٪) از گروه مورد با تجویز یک دوز میزوپروستول به انقباضات مطلوب دست یافته و زایمان کردند در حالی که این میزان در مطالعه Ozden<sup>(۴)</sup> ۷۱ درصد می باشد.

احتمالاً علت اختلاف نتایج، دوز میزوپروستول(۲۵ میکروگرمی در مقابل ۵۰ میکروگرمی) می باشد. پیامد نوزادی در بررسی حاضر مشابه با سایر مطالعات بوده است و میزوپروستول بر آپگار دقایق اول و پنجم و دفع مکنیوم تاثیری نداشته است.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه اخیر، به نظر می رسد که استفاده از میزوپروستول و ژینال جهت آماده سازی سرویکس قبل از القا با اکسی توسین در موارد PPRM با سرویکس نامناسب، روشی موثر و کارآمد، ارزان قیمت، و ایمن می باشد.

### منابع

1- Gunn GC, Mishell DR, Morton DG. Premature rupture of the fetal membranes: A review. Am J obstet gynecol; 1970. 106: 469.

2- James DK, Steet P, Weiner CP. High risk Pregnancy

management option. 6th ed, U.S.A: Saunders Company; 2000. P: 1015-1022.

3- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gils trapw LC: Williams obstetrics, 21 ed, U.S.A, Appleton & Lange; 2001. p. 704-707.

4- Ozden S, Deli Kara MN, Avci A, Ficiciogly C. Intra vaginal misoprostol vs. expectant management in premature rupture of membrane with low bishop scores at term, Int J Gynecol & obstet; 2002. 77(2): 109-115.

5- Ezechi OC, Kalu BK, Njokanma FO, Nwokoro CA, Okeke GC. Vaginal misoprostol induction of labor: a Nigerian hospital experience, Job Stet Gynecol; 2004. APR, 24(3): 239-42.

6- Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE2 for second trimester labor induction. Obstet gynecol; 2004. 104(1): 138-45.

7- Makhlof AM, Al husaini TK, Habib DM, Makarem MH. Second trimester pregnancy termination: comparison of three different methods. J obstet gynaecol; 2003. 3(4): 407-11.

8- Kolderup L, Mc lean L, Grullon K, Stafford K. Misoprostol is more efficacious for labor induction than prostaglandin E2 but is it associated with more risk? Am J obstet gynecol; 1999. 180, 6(1): 1543-50.

9- Blanchette HA, Nayak S, Eras mass. Comparison of the safety and efficacy of intra vaginal misoprostol (prostaglandin E1) with those of dinoprostone(prostaglandin E2) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. Am J obstet gynecol; 1999. 180, 6(1): 1551-56.

10- Chong YS, Sull, Arulkvmaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse and creative misuse. Obstet gynocol surv; 2004. 59(2): 128-40.

11- Wing DA, Paul RH. Induction of labor with misoprostol for premature repture of membranes beyond thirty-six weeks gestation, Am J obstet gynecol; 1998. 179(1): 94-99.

12- Sanches-Ramos L, Chen AH, Kaunitz Am, Gaudoier FL. Induction with intra vaginal misoprostol in term premature rupture of membrane: a randomized study. Obstet gynocol; 1997. 89(6): 909-72.

13- Wing DA. Labor induction with misoprostol. Am J obstet gynocol; 1999. 181(2): 339-45.

